

Best Available Copy

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001年6月7日 (07.06.2001)

PCT

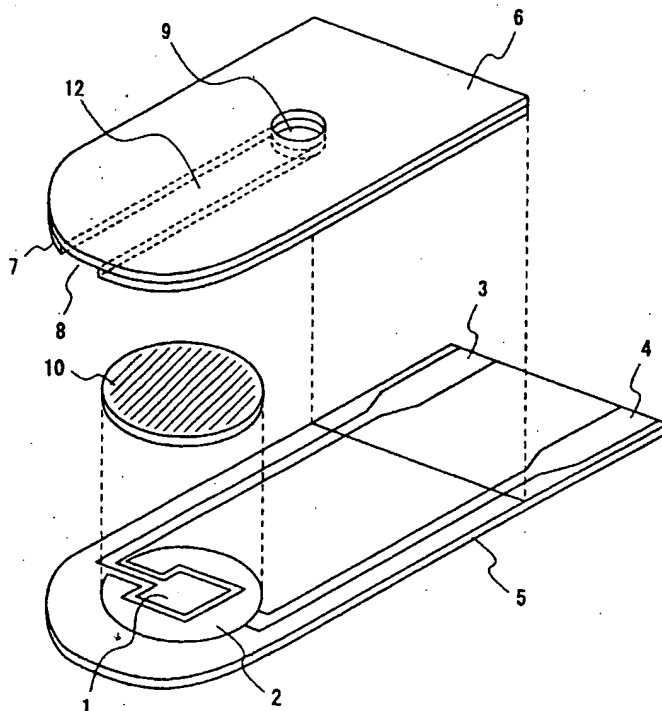
(10) 国際公開番号
WO 01/40788 A1

- (51) 国際特許分類: G01N 27/327, C12Q 1/00 (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 松下電
器産業株式会社 (MATSUSHITA ELECTRIC INDUS-
(21) 国際出願番号: PCT/JP00/08508 TRIAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒571-8501 大阪府門真市
大字門真1006番地 Osaka (JP).
(22) 国際出願日: 2000年12月1日 (01.12.2000) (72) 発明者; および
(25) 国際出願の言語: 日本語 (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 宮崎正次
(MIYAZAKI, Shoji) [JP/JP]; 〒791-8032 愛媛県松山
(26) 国際公開の言語: 日本語 市南齊院町1052 Ehime (JP). 堤 治寛 (TSUTSUMI,
Haruhiro) [JP/JP]; 〒791-0212 愛媛県温泉郡重信町
(30) 優先権データ: 田窪 1847-6 Ehime (JP). 山西永吏子 (YAMANISHI,
Eriko) [JP/JP]; 〒791-0303 愛媛県温泉郡川内町北方
特願平11/344495 1999年12月3日 (03.12.1999) JP 田中3203-5 Ehime (JP).

[続葉有]

(54) Title: BIOSENSOR

(54) 発明の名称: バイオセンサ



(57) Abstract: A biosensor comprising, formed on an insulating substrate (5), an electrode consisting of a working electrode (1) and a counter electrode (2), and a reagent layer (10), and further, pasted together on the reagent layer, a spacer (7) slit at the portion thereof over the reagent layer (10) so as to form a cavity (12) for sucking blood, a liquid sample, by capillarity, and a cover (6) having an air vent hole (9), wherein those portions of the side walls of the spacer (7) and the cover (6) facing the cavity (12) are treated to be hydrophilic, whereby it is possible, when blood is sucked from the cavity (12) by capillarity, to stimulate the suction to improve the performance of the sensor, and a sensor production process can be simplified with higher productivity.

[続葉有]

WO 01/40788 A1



(74) 代理人: 弁理士 早瀬憲一(HAYASE, Kenichi); 〒 添付公開書類:
564-0053 大阪府吹田市江の木町17番1号 江坂全日 ー 国際調査報告書
空ビル8階 早瀬特許事務所 Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): CN, US.

(84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR). 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

絶縁基板5上に、作用極1と対極2とからなる電極と、試薬層10とを形成し、さらにその上に、毛細管現象により液体試料である血液を吸引するキャビティ12を形成するため前記試薬層10上を細長く切り裂いたスペーサ7と、空気逃げ孔9を有するカバー6とを張り合わせ、前記キャビティ12に面する該スペーサ7とカバー6の側壁の一部には、それ自体が親水性を有するように処理を施す。

このような構成のバイオセンサでは、毛細管現象により血液を前記キャビティ12から吸引する際、その吸引を促進させ、且つ前記センサの性能を向上させることができる。また、前記センサの製造工程の簡略化が図れ、生産性を高めることができる。

明 細 書

バイオセンサ

5 技術分野

本発明は液体試料中の特定の成分を分析するバイオセンサに関し、特に液体試料を毛細管現象にて導入するキャビティを備えたバイオセンサに関する。

背景技術

- 10 液体試料中の特定の成分を分析するバイオセンサとして、例えば、血液中のグルコースと前記センサ中に担持したグルコースオキシダーゼ等の試薬との反応により得られる電流値を測定して、血糖値などを求めるものがある。

第4図は、上述のような従来の血糖値測定用のバイオセンサを示す分解斜視図である。

- 15 第4図において、ポリエチレンテレフタレートのような絶縁基板5上には、電極となる作用極1、対極2が印刷形成され、これら電極上にはグルコースオキシダーゼと電子受容体とを含む試薬層10と、さらに試薬層10上に卵黄レシチンなどからなる界面活性剤層11とが形成されている。

- 20 またその上には、ある量の血液を採取して試薬層10と反応させ、その反応により生じる電流値を前記電極で検出するためのキャビティ12を形成するため、前記電極、及び試薬層10上の部分を細長く切り欠いたスペーサ7と、さらに空気逃げ孔9を有するカバー6とを、絶縁基板5上に貼りあわせている。

- このような構成のバイオセンサにおいて、血液は吸引口8から毛細管現象によりキャビティ12内に導入され、前記電極と試薬層10のある位置まで導かれる。
- 25 そして電極上において血液と試薬との反応により生じる電流値は、リード3、4を通じて外部の測定装置（図示せず）に接続して読み取られ、その電流値により血液中の血糖値を求めるものである。

ここで従来、血液を吸引口8に点着して採取する場合に、毛細管現象によって血液がキャビティ12内へ素早く、またキャビティ12の奥まで導入されるよう

にするために、試薬層 10 を覆う様な形で界面活性剤層 11 を展開する工夫がなされていた。

しかしながら、試薬層 10 を覆うようにして界面活性剤層 11 を設け、血液をキャビティ 12 内へ導入し易くした従来のバイオセンサでは、界面活性剤層 11
5 を溶解しながら血液がキャビティ 12 内に導入され、さらに試薬層 10 を溶解して電極上で反応するため、血液に試薬層 10 が溶解するのを前記界面活性剤層 11 が阻害し、それによって前記センサの感度や測定値のばらつき等が引き起こされ、センサの性能に悪影響を与える問題があった。

また、従来のバイオセンサの構成においては、電極上に試薬と電子受容体を含む溶液を展開、乾燥させて試薬層 10 を作成し、更にその上に界面活性剤層 11
10 を作成するのに、該試薬層 10 を覆うような形で界面活性剤を含む溶液を塗布展開する工程と、該界面活性剤層を乾燥する工程とが必要であるため、前記バイオセンサを製造する工程に時間がかかり、生産性が悪いという問題もあった。

本発明は、上記従来の問題点を解決するためになされたものであり、試薬層上
15 に界面活性剤層を形成することなく、キャビティ内への血液の流れを助け、素早くかつ十分に導入することができるバイオセンサを提供することを目的とする。

発明の開示

本発明の請求の範囲第 1 項にかかるバイオセンサは、液体試料が毛細管現象にて導入されるキャビティを備え、導入された前記液体試料と試薬との反応により、
20 液体試料中の成分を分析可能なバイオセンサにおいて、前記キャビティに面する前記センサの側壁のうち、少なくとも一部の側壁の表面自体が親水性を有するものである。

このような構成のバイオセンサによれば、液体試料が毛細管現象により導入されるキャビティに面する前記センサの側壁のうち、少なくとも一部の側壁の表面
25 自体が親水性を有するようにしたので、液体試料と反応する試薬上に界面活性剤の層を設けることなく、液体試料の吸引を助成することができる。また、これに伴って前記センサの製造工程の簡略化も図ることができる。

本発明の請求の範囲第 2 項にかかるバイオセンサは、請求の範囲第 1 項に記載

のバイオセンサにおいて、前記キャビティに面する前記センサの側壁が、界面活性剤を混ぜた樹脂材料によって形成されているものである。

このような構成のバイオセンサによれば、界面活性剤を混ぜた樹脂材料により、親水性を有する前記側壁を形成するようにしたので、液体試料と反応する試薬上
5 に界面活性剤の層を設けることなく、液体試料の吸引を助成でき、またそれに伴って前記センサの製造工程を簡略化できるバイオセンサを提供することができる。

本発明の請求の範囲第3項にかかるバイオセンサは、請求の範囲第2項に記載のバイオセンサにおいて、前記界面活性剤の添加量を0.01重量%以上とするものである。

10 このような構成のバイオセンサによれば、前記キャビティに面するセンサの側壁を、界面活性剤を0.01重量%以上混ぜた樹脂材料によって形成するようにしたので、十分な血液吸引助成効果を得ることができる。

本発明の請求の範囲第4項にかかるバイオセンサは、請求の範囲第1項に記載のバイオセンサにおいて、前記キャビティに面する前記センサの側壁が、界面活
15 性剤でその表面が被覆されたフィルムによって形成されているものである。

このような構成のバイオセンサによれば、界面活性剤でその表面を被膜したフィルムにより、親水性を有する前記センサの側壁を形成するようにしたので、液体試料と反応する試薬上に界面活性剤の層を設けることなく、液体試料の吸引を助成でき、またそれに伴って前記センサの製造工程を簡略化できるバイオセンサ
20 を提供することができる。

本発明の請求の範囲第5項にかかるバイオセンサは、請求の範囲第1項に記載のバイオセンサにおいて、前記キャビティに面する前記センサの側壁が、親水性極性基を有する樹脂でその表面が被覆されたフィルムによって形成されているものである。

25 このような構成のバイオセンサによれば、親水性極性基を有する樹脂でその表面を被膜したフィルムにより、親水性を有する前記センサの側壁を形成するようにしたので、液体試料と反応する試薬上に界面活性剤の層を設けることなく、液体試料の吸引を助成でき、またそれに伴って前記センサの製造工程を簡略化できるバイオセンサを提供することができる。

本発明の請求の範囲第6項にかかるバイオセンサは、請求の範囲第4項または請求の範囲第5項に記載のバイオセンサにおいて、前記フィルムを被覆する、前記界面活性剤または前記親水性極性基を有する樹脂の厚みを、数十オングストローム以上とするものである。

- 5 このような構成のバイオセンサによれば、前記キャビティに面するセンサの側壁を、前記界面活性剤または前記親水性極性基を有する樹脂で被覆されたフィルムにより形成するようにしたので、十分な血液吸引助成効果を得ることができる。

- 本発明の請求の範囲第7項にかかるバイオセンサは、請求の範囲第1項に記載のバイオセンサにおいて、前記キャビティを形成する側壁のうち、少なくとも一部
10 の側壁の表面が、化学的に改質されているものである。

- このような構成のバイオセンサによれば、前記キャビティを形成する側壁のうち、少なくとも一部の側壁の表面を、化学的に改質して、親水性を有する前記センサの側壁を形成するようにしたので、液体試料と反応する試薬上に界面活性剤の層を設けることなく、液体試料の吸引を助成でき、またそれに伴って前記セン
15 サの製造工程を簡略化できるバイオセンサを提供することができる。

- 本発明の請求の範囲第8項にかかるバイオセンサは、請求の範囲第7項に記載のバイオセンサにおいて、プラズマ放電処理、カップリング反応処理、オゾン処理、紫外線処理のうちのいずれかの処理を施すことにより、前記キャビティに面する側壁のうち、少なくとも一部の表面に、親水性官能基を形成させるものであ
20 る。

- このような構成のバイオセンサによれば、前記キャビティを形成する側壁のうち、少なくとも一部の側壁の表面に、プラズマ放電処理、カップリング反応処理、オゾン処理、紫外線処理のうちのいずれかの化学的な表面処理を施して、該表面に親水性官能基を形成させるようにしたので、前記キャビティに面する側壁のう
25 ち、少なくとも一部の側壁の表面が親水性を有するようにすることができる。

本発明の請求の範囲第9項にかかるバイオセンサは、請求の範囲第1項に記載のバイオセンサにおいて、前記キャビティに面する側壁のうち、少なくとも一部の側壁の表面が、粗面で形成されているものである。

このような構成のバイオセンサによれば、前記キャビティを形成する側壁のう

ち、少なくとも一部の側壁の表面を粗面にして、親水性を有する前記センサの側壁を形成するようにしたので、液体試料と反応する試薬上に界面活性剤の層を設けることなく、液体試料の吸引を助成でき、またそれに伴って前記センサの製造工程を簡略化できるバイオセンサを提供することができる。

- 5 本発明の請求の範囲第10項にかかるバイオセンサは、請求の範囲第9項に記載のバイオセンサにおいて、サンドブラスト、放電加工、ノングレア処理、マット処理、化学メッキのいずれかを施すことにより、前記キャビティに面する側壁のうち、少なくとも一部の表面に、粗面を形成するものである。

- 10 このような構成のバイオセンサによれば、前記キャビティを形成する側壁のうち、少なくとも一部の側壁の表面に、サンドブラスト、放電加工、ノングレア処理、マット処理、化学メッキのいずれかを施して粗面を形成するようにしたので、前記キャビティに面する側壁のうち、少なくとも一部の側壁の表面が親水性を有するようにすることができる。

- 15 本発明の請求の範囲第11項にかかるバイオセンサは、請求の範囲第1項ないし請求の範囲第10項のいずれかに記載のバイオセンサにおいて、液体試料と反応する試薬が形成される基板の表面も親水性を有するものである。

- 20 このような構成のバイオセンサによれば、前記キャビティを形成する側壁のうち、少なくとも一部の側壁の表面だけでなく、液体試料と反応する試薬が形成される基板の表面も親水性を有するようにしたので、前記キャビティに面する側壁のうち、親水性を有する部分の面積が広くなり、さらに効率良く液体試料を導入することができる。

本発明の請求の範囲第12項にかかるバイオセンサは、請求の範囲第1項ないし請求の範囲第10項のいずれかに記載のバイオセンサにおいて、液体試料と試薬との反応を検出する電極が形成される基板の表面も親水性を有するものである。

- 25 このような構成のバイオセンサによれば、前記キャビティを形成する側壁のうち、少なくとも一部の側壁の表面だけでなく、液体試料と試薬との反応を検出する電極が形成される基板の表面も親水性を有するようにしたので、前記電極とそれが形成される基板との密着性が良くなり、電極の剥れの問題もなくなり、前記センサの信頼性が向上する。

本発明の請求の範囲第13項にかかるバイオセンサは、請求の範囲第12項に記載のバイオセンサにおいて、前記基板の表面が、粗面で形成されており、該形成される粗面のレベルを、 $0.001\mu\text{m}$ から $1\mu\text{m}$ とするものである。

- 5 このような構成のバイオセンサによれば、前記キャビティに面するセンサに面する側壁のうち、少なくとも一部の表面に、 $0.001\mu\text{m}$ から $1\mu\text{m}$ のレベルの凹凸を有する粗面を形成するようにしたので、密着性を良くすることができる。

図面の簡単な説明

- 10 第1図は、本発明の実施の形態における血糖値測定用のバイオセンサを示す分解斜視図である。

第2図は、本発明の実施例1におけるセンサの血液に対する感度を比較したグラフである。

第3図は、本発明の実施例2におけるセンサの血液に対する感度を比較したグラフである。

- 15 第4図は、従来の血糖値測定用のバイオセンサを示す分解斜視図である。

発明を実施するための最良の形態

実施の形態1.

以下、本発明の実施の形態1について第1図を用いて説明する。

- 20 まず、第1図を用いて、本実施の形態1におけるバイオセンサの構成について説明する。

- 第1図は、本発明の実施の形態1におけるバイオセンサの分解斜視図であり、従来のものと異なる所は、反応試薬層10上に形成されていた界面活性剤層11をなくし、その代わりとして、血液が導入されるキャビティ12に面する側壁、すなわちスペーサ7とカバー6のうち、キャビティ12に面する部分のうちの少なくとも一部を、それ自体が親水性を有するようにし、血液の導入を助成するようにしたものである。

ここで、キャビティ12に面するカバー6とスペーサ7の表面を親水性にする具体的な方法を述べる。

その方法の一つは、ポリエチレンテレフタレートやポリカーボネート等の材料中に、予め界面活性剤等の界面活性作用を有する化学物質を練り込んで絶縁性フィルム材を形成し、該絶縁性フィルム材でカバー6とスペーサ7を構成するものである。これによりキャビティ12の側壁の濡れ性が向上して、吸引口8から採取される血液を素早く確実にキャビティ12内に導入することができる。

前記絶縁フィルム材に練りこみ、上述のような効果が期待できる界面活性剤の種類（親水基としての分類）としては、カルボン酸塩、スルホン酸塩、カルボン酸塩、リン酸エステル塩等のアニオン界面活性剤、第1級アミン塩、第2級アミン塩、第三級アミン塩、第4級アンモニウム塩等のカチオン界面活性剤、アミノ酸型もしくはベタイン型等の両性界面活性剤、また、ポリエチレングリコール型や多価アルコール型等の非イオン界面活性剤等が挙げられる。

また、前記界面活性剤を混入可能なカバー6やスペーサ7の材料としては、上述のもの以外に、ポリブチレンテレフタレート、ポリアミド、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリイミド、ナイロンなどが挙げられる。

以上のように本実施の形態1によれば、カバー6とスペーサ7の材料そのものに界面活性剤等の界面活性作用を有する化学物質を練りこんで、血液が導入されるキャビティ12に面する側壁、すなわちカバー6とスペーサ7のキャビティ12に面する部分が親水性を有するようにしたので、キャビティ12の側壁の濡れ性を向上させ、吸引口8から採取される血液を素早く確実にキャビティ12内に導入させることができる。またそれに伴い、試薬層10上の界面活性剤層11をなくすことができ、バイオセンサの製造工程を簡略化することができる。

なお、界面活性剤をカバー6やスペーサ7となる絶縁性の基材に練りこむことによる血液吸引助成効果は、界面活性剤0.01重量%以上の添加で十分認められる。

25 実施の形態2.

以下、本実施の形態2について、第1図を用いて説明する。

まず、第1図を用いて、本実施の形態2におけるバイオセンサの構成について説明する。実施の形態1においては、前記カバー6やスペーサ7の材料自体に界面活性剤を練りこむことで、該カバー6やスペーサ7のキャビティ12に面する

部分が親水性を有するようにしたが、本実施の形態2においては、カバー6やスペーサ7の基材となるポリエチレンテレフタレートやポリカーボネートなどの絶縁性フィルム上に、実施の形態1で挙げた界面活性剤を塗布、あるいは表面に親水性極性基を有する樹脂をラミネートして前記絶縁性フィルムを被覆し、カバー6やスペーサ7のキャビティ12に面する部分が親水性を有するようにしたもの
5 である。

ここで、前記親水性極性基を有する樹脂としては、アクリル系、ポリエステル系、ウレタン系等のものが挙げられる。

また、カバー6やスペーサ7となる絶縁性の基材の表面に親水性の被膜を形成
10 する場合、前記基材の材料には、上述のポリエチレンテレフタレートやポリカーボネート等の絶縁性フィルムに限らず、ポリブチレンテレフタレート、ポリアミド、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリイミド、ナイロンなども使用することができる。

なお、カバー6やスペーサ7の基材となるやポリエチレンテレフタレートやポリカーボネート等の絶縁性フィルム上を、有機チタン系化合物、ポリエチレンイミン系化合物、イソシアネート系化合物等によりプライマー処理することでも、
15 前記キャビティ12の側壁の親水性を高め、濡れ性を向上させることが可能となる。

以上のように本実施の形態2によれば、カバー6とスペーサ7の基材となる絶縁性のフィルム上に、界面活性剤を塗布、あるいは表面に親水性極性基を有する樹脂をラミネートして前記カバー6とスペーサ7の表面を被膜し、血液が導入されるキャビティ12に面する側壁、すなわちカバー6とスペーサ7のキャビティ12に面する部分が親水性を有するようにしたので、キャビティ12の側壁の濡れ性を向上させ、吸引口8から採取される血液を素早く確実にキャビティ12内に導入させることができる。またそれに伴い、試薬層10上の界面活性剤層11
20 25 をなくすことができ、バイオセンサの製造工程を簡略化することができる。

なお、血液の吸引を助成する効果は、前記カバー6とスペーサ7の基材となる絶縁性のフィルム上に塗布する界面活性剤層の厚み、あるいはラミネートする親水性極性基を有する樹脂層の厚みが数十オングストローム以上あれば認められる

が、長期間にわたって前記効果を持続させるためには、数百オングストローム以上あることが望ましい。

実施の形態 3.

以下、本実施の形態 3 について、第 1 図を用いて説明する。

- 5 まず、第 1 図を用いて、本実施の形態 3 におけるバイオセンサの構成について説明する。実施の形態 1 においては、前記カバー 6 やスぺーサ 7 の材料自体に界面活性剤を練りこむことで、前記カバー 6 やスぺーサ 7 のキャビティ 1 2 に面する部分が親水性を有するようにしたが、本実施の形態 3 においては、キャビティ 1 2 に面するカバー 6 とスぺーサ 7 の表面を化学的に表面処理、加工を施し、カ
10 バー 6 やスぺーサ 7 のキャビティ 1 2 に面する部分が親水性を有するようにしたものである。

- 前記カバー 6 やスぺーサ 7 のキャビティ 1 2 に面する部分を化学的に表面処理、加工する具体的な方法としては、例えばプラズマ放電処理の代表的なものである。コロナ放電処理やグロー放電処理が挙げられ、キャビティ 1 2 に面するカバー 6
15 やスぺーサ 7 の表面にカルボキシル基、ヒドロキシル基、カルボニル基等の親水性官能基を形成させて、前記カバー 6 やスぺーサ 7 の材料表面を化学的に改質し、表面濡れ性を向上させる。

- また、化学的な処理が行い得るカバー 6 やスぺーサ 7 の材料としては、上述のようなポリエチレンテレフタレートやポリカーボネートに加え、ポリブチレンテレフタレート、ポリアミド、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリイミド、
20 ナイロンなどが使用できる。

- 以上のように本実施の形態 3 によれば、血液が導入されるキャビティ 1 2 に面するカバー 6 とスぺーサ 7 の表面に、化学的な表面処理、加工を施すことで化学的に改質し、前記カバー 6 とスぺーサ 7 のキャビティ 1 2 に面する部分が親水性
25 を有するようにしたので、キャビティ 1 2 の側壁の濡れ性を向上させ、吸引口 8 から採取される血液を素早く確実にキャビティ 1 2 内に導入させることができる。またそれに伴い、試薬層 1 0 上の界面活性剤層 1 1 をなくすことができ、バイオセンサの製造工程を簡略化することができる。

なお、化学的に表面性状を改質する処理としてはプラズマ放電処理以外にも、

カップリング反応処理、オゾン処理、紫外線処理等があり、何れの処理方法を用いた場合でも前記同様の効果が期待できる。

実施の形態 4.

以下、本実施の形態 4 について、第 1 図を用いて説明する。

- 5 まず、第 1 図を用いて、本実施の形態 4 におけるバイオセンサの構成について説明する。実施の形態 1 においては、前記カバー 6 やスペーサ 7 の材料自体に界面活性剤を練りこむことで、前記カバー 6 やスペーサ 7 のキャビティ 12 に面する部分が親水性を有するようにしたが、本実施の形態 4 においては、キャビティ 12 に面するカバー 6 やスペーサ 7 の表面を粗面化して、微細且つ連続的な粗面
- 10 (凹凸) を材料表面に形成させ、カバー 6 やスペーサ 7 のキャビティ 12 に面する部分が親水性を有するようにしたものである。

- 前記カバー 6 やスペーサ 7 の表面を粗面化する具体的な方法としては、サンドブラスト処理、放電加工、ノングレア処理、マット処理、化学メッキ等が挙げられ、該処理を行うことでキャビティ 12 に面するカバー 6 やスペーサ 7 の表面を
- 15 粗面化し、該カバー 6 やスペーサ 7 の表面濡れ性を向上させる。

また、このような処理を行いうるカバー 6 やスペーサ 7 の材料としては、上述のように、ポリエチレンテレフタレートやポリカーボネートに加え、ポリブチレンテレフタレート、ポリアミド、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリイミド、ナイロンなどが使用できる。

- 20 以上のように本実施の形態 4 によれば、キャビティ 12 に面するカバー 6 やスペーサ 7 の表面に微細、且つ連続的な粗面 (凹凸) を形成させることにより、前記カバー 6 とスペーサ 7 のキャビティ 12 に面する部分が親水性を有するようにしたので、キャビティ 12 の側壁の濡れ性を向上させ、吸引口 8 から採取される血液を素早く確実にキャビティ 12 内に導入させることができる。またこれに伴
- 25 い、試薬層 10 上の界面活性剤層 11 をなくことができ、バイオセンサの製造工程を簡略化することができる。

実施の形態 5.

以下、本実施の形態 5 について第 1 図を用いて説明する。

まず、第 1 図を用いて、本実施の形態 5 におけるバイオセンサの構成について

説明する。実施の形態1から4においては、キャビティ12の側壁、すなわちキャビティ12に面するカバー6やスペーサ7に処理を施し、親水性を有するようにしたものについて説明したが、本実施の形態5においては、前記カバー6やスペーサ7だけでなく、作用極1や対極2、及び試薬層10を形成する絶縁基板5の表面にも上述したような親水性の処理を施すようにしたものである。

以下、カバー6やスペーサ7だけでなく、絶縁基板5にも親水性処理を施すことにより得られる効果について説明する。

まず、その1つ目として、絶縁基板5の表面が親水性を有するように処理すると、液体試料の吸引をさらに助成できる、という効果がある。

例えば、吸引口8の高さ（＝スペーサ7の厚み）が比較的大きい場合（第1図に示すセンサでは0.3mm以上）に、液体試料として高ヘマトクリット値を有する血液を低温環境下（10℃以下）にて吸引させたときには、上述のようにカバー6とスペーサ7を親水性にただけでは十分に吸引を助成する効果が得られず、吸引能力が低下する傾向にある。そこで、カバー6やスペーサ7に加え、絶縁基板5にも実施の形態1から4で述べたような親水性処理を施し、液体試料の吸引をさらに助成することができる。

次に、2つ目として、絶縁基板5の表面が親水性となるように処理した後、その上に電極を形成するようにすれば、絶縁基板5と電極との密着性が飛躍的に向上する、という効果がある。

例えば、バイオセンサ製造時に、電極および試薬層10を複数個形成した絶縁基板5に、それらそれぞれの電極や試薬に対応する位置に、キャビティ12を形成するための切り欠き溝を形成したスペーサ7と、空気逃げ孔9を形成したカバー6とを貼り合わせた後、センサの外形どおりにプレス等によって打ち抜いて第1図に示すセンサを得る場合、その打ち抜く際に発生していた衝撃によって、電極が絶縁基板5から剥離したり、電極にクラックを生じたりしていた。これは、もともと極性が非常に小さい絶縁基板5に、導電性材料からなるペーストを印刷して前記電極を形成していたことによるものである。そこで、絶縁基板5にも実施の形態1から4で述べたような親水性処理を施して、もともと極性が非常に小さい表面を有する絶縁基板5の材料表面に極性をもたせ、前記電極の材料として

用いられる導電性材料からなるペーストの前記絶縁基板5上への乗り、付着力を良くし、電極が絶縁基板5から剥離したり、電極にクラックが生じたりするのを防ぐことができる。

5 以上のように本実施の形態5によれば、キャビティ12に面するカバー6やスペーサ7だけでなく、絶縁基板5にも親水性処理を施すようにしたので、カバー6やスペーサ7だけに親水性処理する場合より、吸引口8から採取された血液の吸引をさらに助成することができる。また、前記電極を形成する前に絶縁基板5に親水性処理を施して該絶縁基板5に極性をもたせるようにしたので、絶縁基板5に対する電極の付着力が増し、センサ製造時に生じていた電極の絶縁基板5からの剥離や、電極に生じるクラックを防止することができる。なお、実施の形態4で説明した親水性処理である、材料表面に粗面を形成する方法において、密着性の効果が期待できる粗面（凹凸）のレベルは、 $0.001\mu\text{m}\sim 1\mu\text{m}$ の範囲であり、特に $0.01\mu\text{m}\sim 0.1\mu\text{m}$ のものが望ましい。

以下、本発明の実施例1、2について説明する。

15 (実施例1)

コロナ放電処理（電力量：400W、放電処理速度：30m/min）を施したポリエチレンテレフタレートからなる絶縁基板5上に、スクリーン印刷により作用極1と対極2とからなる電極層を設け、その上に酵素（グルコースオキシダーゼ）と電子伝達体（フェリシアン化カリウム）とを含む試薬層10を形成した後、
20 リエチレンテレフタレートからなるスペーサ7と、予めアニオン界面活性剤であるアルキルベンゼンスルホン酸塩が1%程度配合されたポリエチレンテレフタレートからなるカバー6との貼り合わせにより、血液が導かれる毛細管となる溝が形成された血糖値測定センサを作製した。

表1は、このようにして作製したセンサの血液吸引能力を示すものである。ここでは、吸引口8の寸法が高さ0.15mm、幅2.0mmのものをを用いた。表1中の数値は、過酷環境下（環境温度5℃、ヘマトクリット値65%）に於いて、血液が導かれる毛細管となる溝に完全に血液が充たされる迄に要した時間であり、従来センサに対して同等の血液吸引助成効果が得られたことを示すものである。

表 1

	従来センサ	実施例1センサ
1	0.54	0.68
2	0.69	0.58
3	0.69	0.72
4	0.63	0.65
5	0.72	0.64
平均 (sec)	0.65	0.65

血液吸引速度比較 (n=5)

10 なお、本実施例1で用いたポリエチレンテレフタレート of 絶縁基板5、並びに
カバ-6の濡れ指数(表面張力)は、未処理品48 dyn/cm であるのに対して、
コロナ放電処理を施した後の絶縁基板5の表面、並びにアルキルベンゼンスルホ
ン酸塩を配合したカバ-6の表面の濡れ指数は、何れも54 dyn/cm 以上であり、
血液吸引を助成するのに十分な濡れ性が確保されたことを示すものである。

15 第2図は、血中グルコース濃度53～992 mg/dl に於けるセンサ感度を比較
したものである。センサ感度とは、血液を毛細管内に吸引させた後、約25秒間
試薬と血液中のグルコースとの反応を促進させた後、リード3, 4間に0.5V
の電圧を印加し、その5秒後に得られた電流値であり、第2図に示すグラフ中の
数値はn=10回測定 of 平均値である。第2図に示す通り、本実施例1 of センサ
20 の感度は、従来センサ of 感度に対し約5% of 高感度化を示した。これは界面活性
剤層11を廃止することにより、血液に反応する試薬層10 of 溶解性が向上した
ことを裏付けるものである。

また表2は、第2図における10回測定時の繰返し精度(CV値)を比較し
たものである。この結果により、本実施例1 of センサにおける測定ばらつき(セ
25 ンサ個々のバラツキ)が、従来センサにおける測定ばらつきに対し、大幅に軽減
されたことがわかる。

表 2

グルコース濃度	従来センサ	実施例1センサ
53mg/dl	6.25%	3.79%
83mg/dl	3.15%	1.67%
253mg/dl	3.49%	1.53%
488mg/dl	2.24%	0.60%
596mg/dl	2.49%	1.86%
992mg/dl	2.23%	2.11%

センサ精度 (CV値) 比較

- 10 第2図及び表2の結果から明らかなように、本実施例1のセンサを用いることで、バラツキの少ない高感度なバイオセンサを実現することができる。

また、絶縁基板5上へコロナ放電処理を施すことにより、電極層と絶縁基板5との密着性がどの程度向上したのかも併せて確認した。JISK5400（塗料一般試験方法；付着性；碁盤目テープ法）に準じ1mm間隔、ます目数100の碁盤目を作製し、セロハン粘着テープでの電極剥離度合いを確認した結果、コロナ放電処理を行わない従来の場合では、5/100ますの頻度で電極の剥離が発生したのに対し、本実施例1のセンサでは、0/100ますと明確な有意差が確認された。

(実施例2)

- 20 ポリエチレンテレフタレートからなる絶縁基板5上に、スクリーン印刷により作用極1と対極2とからなる電極層を設け、その上に酵素（グルコースオキシダーゼ）と電子伝達体（フェリシアン化カリウム）とを含む試薬層10を形成した後、ポリエチレンテレフタレートからなるスペーサ7と、ポリエチレンテレフタレート上に親水性の極性基を有するポリエステル系樹脂が薄膜形成された複合フィルム（表面濡れ指数：54dyn/cm以上）からなるカバー6との貼り合わせにより、血液が導かれる毛細管となる溝が形成された血糖値測定センサを作製し、
- 25 前記実施例1と同様な評価を実施した。表3は、上述したようにして作成されたセンサの血液吸引速度を比較したものであり、第3図は、血中グルコース濃度53～992mg/dlにおけるセンサ感度を比較したものであり、表4は、第3図に

において10回測定時の繰り返しセンサ精度(CV値)を比較したものである。

表 3

	従来センサ	実施例2センサ
1	0.54	0.62
2	0.69	0.55
3	0.69	0.68
4	0.63	0.60
5	0.72	0.69
平均(sec)	0.65	0.63

血液吸引速度比較 (n=5)

表 4

グルコース濃度	従来センサ	実施例2センサ
53mg/dl	6.25%	3.88%
83mg/dl	3.15%	2.17%
253mg/dl	3.49%	1.22%
488mg/dl	2.24%	1.60%
596mg/dl	2.49%	1.56%
992mg/dl	2.23%	2.05%

センサ精度(CV値)比較

これらにより、実施例1と同様優れた血液吸引能力、及びセンサ応答特性(感度、CV値)が確認された。

産業上の利用可能性

- 25 本発明にかかるバイオセンサは、該センサのキャビティから液体試料を毛細管現象にて導入させて該液体試料中の特定成分を分析する際の、前記センサの感度やばらつきを向上させるバイオセンサとして利用可能である。

請求の範囲

1. 液体試料が毛細管現象にて導入されるキャビティを備え、導入された前記液体試料と試薬との反応により、液体試料中の成分を分析可能なバイオセンサにおいて、
 - 5 おいて、
前記キャビティに面する前記センサの側壁のうち、少なくとも一部の側壁の表面自体が親水性を有する、
ことを特徴とするバイオセンサ。
 2. 請求の範囲第1項に記載のバイオセンサにおいて、
 - 10 前記キャビティに面する前記センサの側壁が、界面活性剤を混ぜた樹脂材料によって形成されている、
ことを特徴とするバイオセンサ。
 3. 請求の範囲第2項に記載のバイオセンサにおいて、
前記界面活性剤の添加量を0.01重量%以上とする、
 - 15 ことを特徴とするバイオセンサ。
 4. 請求の範囲第1項に記載のバイオセンサにおいて、
前記キャビティに面する前記センサの側壁が、界面活性剤でその表面が被覆されたフィルムによって形成されている、
ことを特徴とするバイオセンサ。
 - 20 5. 請求の範囲第1項に記載のバイオセンサにおいて、
前記キャビティに面する前記センサの側壁が、親水性極性基を有する樹脂でその表面が被覆されたフィルムによって形成されている、
ことを特徴とするバイオセンサ。
 6. 請求の範囲第4項または請求の範囲第5項に記載のバイオセンサにおいて、
 - 25 前記フィルムを被覆する、前記界面活性剤または前記親水性極性基を有する樹脂の厚みを、数十オングストローム以上とする、
ことを特徴とするバイオセンサ。
 7. 請求の範囲第1項に記載のバイオセンサにおいて、
前記キャビティを形成する側壁のうち、少なくとも一部の側壁の表面が、化学

的に改質されている、

ことを特徴とするバイオセンサ。

8. 請求の範囲第7項に記載のバイオセンサにおいて、

5 プラズマ放電処理、カップリング反応処理、オゾン処理、紫外線処理のうちの
いずれかの処理を施すことにより、前記キャビティに面する側壁のうち、少なく
とも一部の表面に、親水性官能基を形成させる、

ことを特徴とするバイオセンサ。

9. 請求の範囲第1項に記載のバイオセンサにおいて、

10 前記キャビティに面する側壁のうち、少なくとも一部の側壁の表面が、粗面で
形成されている、

ことを特徴とするバイオセンサ。

10. 請求の範囲第9項に記載のバイオセンサにおいて、

サンドブラスト、放電加工、ノングレア処理、マット処理、化学メッキのい
15 ずれかを施すことにより、前記キャビティに面する側壁のうち、少なくとも一部の
表面に、粗面を形成する、

ことを特徴とするバイオセンサ。

11. 請求の範囲第1項ないし請求の範囲第10項に記載のバイオセンサにお
いて、

20 液体試料と反応する試薬が形成される側壁の表面も親水性を有する、
ことを特徴とするバイオセンサ。

12. 請求の範囲第1項ないし請求の範囲第10項に記載のバイオセンサにお
いて、

液体試料と試薬との反応を検出する電極が形成される側壁の表面も親水性を有
する、

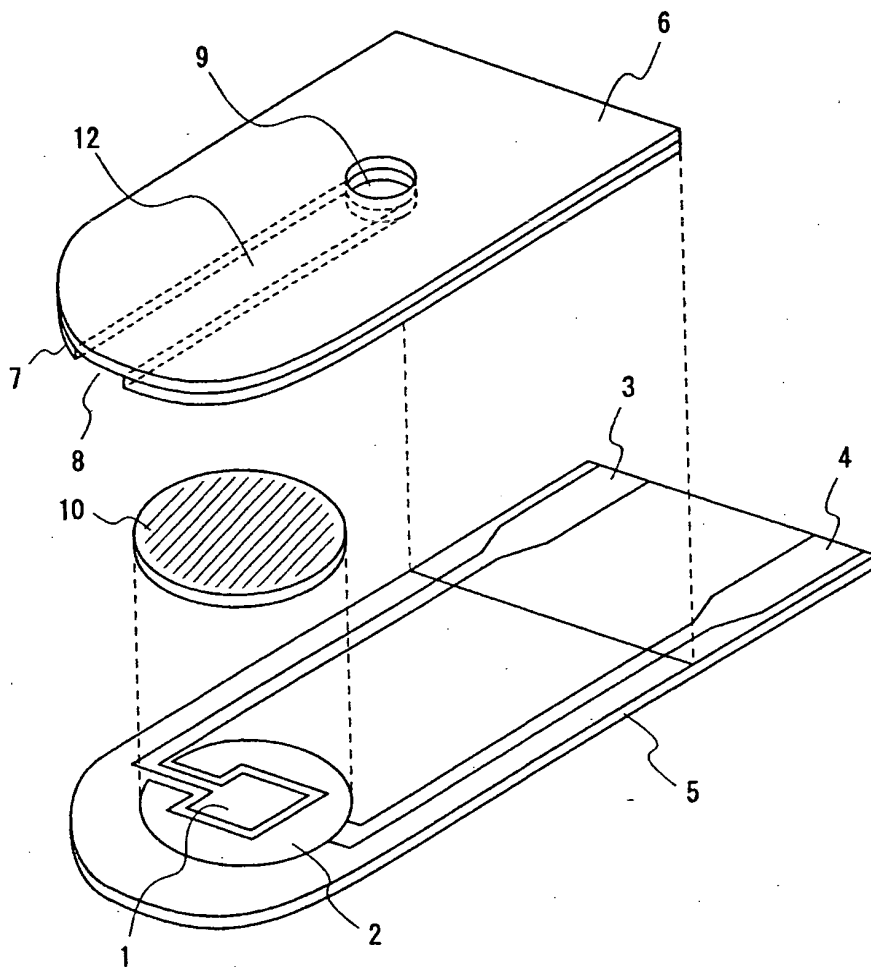
25 ことを特徴とするバイオセンサ。

13. 請求の範囲第12項に記載のバイオセンサにおいて、

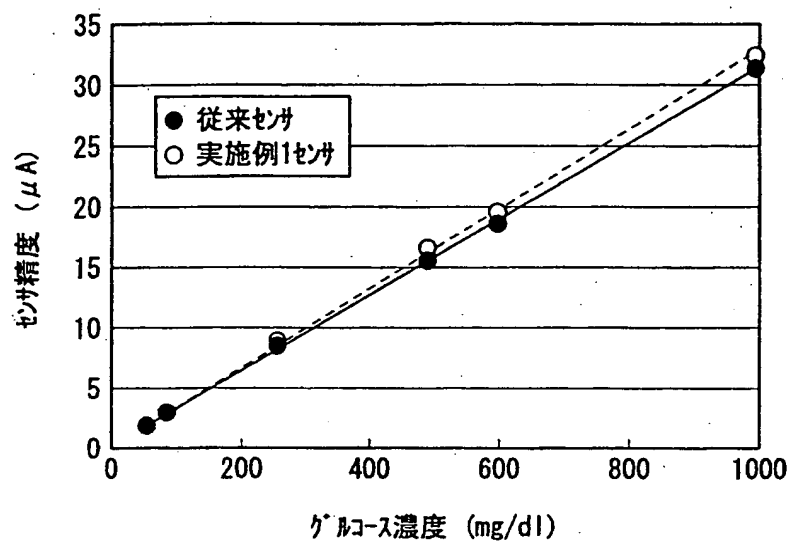
前記基板の表面が、粗面で形成されており、該形成される粗面のレベルを、0.
001 μm から1 μm とする、

ことを特徴とするバイオセンサ。

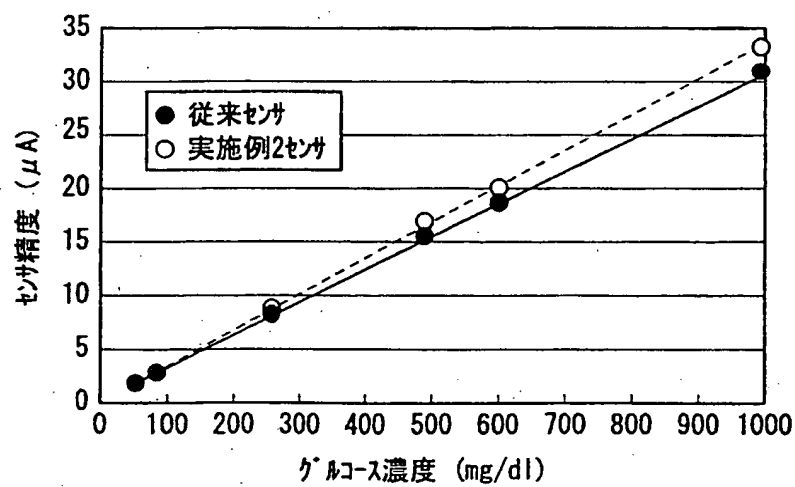
第1図



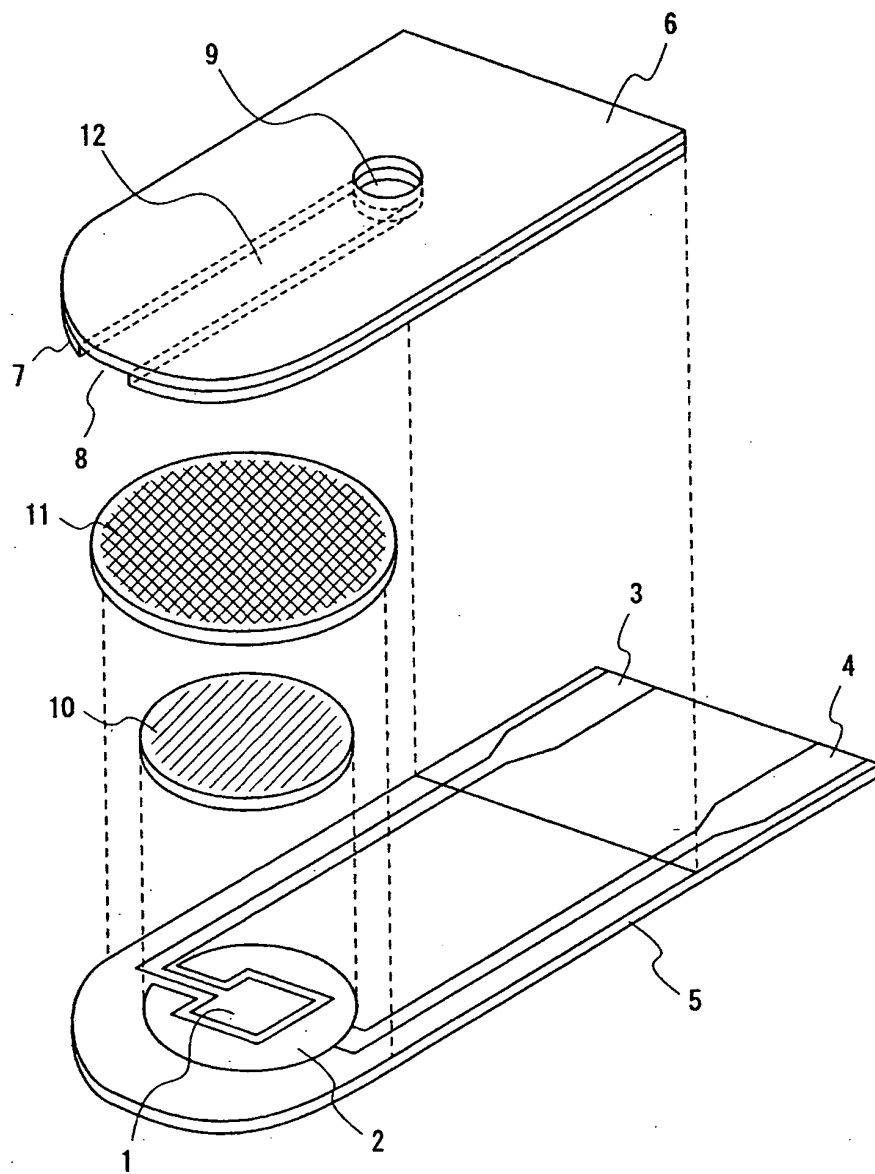
第2図



第3図



第4図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/08508

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ G01N27/327 C12Q1/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ G01N27/327 C12Q1/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2000
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2000 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2000

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP, 877244, A1 (Bayer Coporation), 11 November, 1998 (11.11.98), Claim 1; page 6, line 56 to page 7, line 6; Fig. 1	1-5, 7, 11, 12
Y	Claim 1; page 6, line 56 to page 7, line 6; Fig. 1	6, 8
A	Claim 1; page 6, line 56 to page 7, line 6; Fig. 1 & JP, 10-318970, A & US, 5759364, A & AU, 6378398, A & ZA, 9803200, A & NO, 981684, A	9, 10, 13
Y	JP, 08-185999, A (Shinko Pantec Co., Ltd.), 16 July, 1996 (16.07.96), Par. No. [0001], (Houden Plasma ni yori Kotai Hyoumen ni Shinsuisei Shori wo Hodokosu Ten) (Family: none)	8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
19 December, 2000 (19.12.00)

Date of mailing of the international search report
16 January, 2001 (16.01.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JPO0/08508	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))			
Int.Cl.7 G01N27/327 C12Q1/00			
B. 調査を行った分野			
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))			
Int.Cl.7 G01N27/327 C12Q1/00			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2000年 日本国登録実用新案公報 1994-2000年 日本国実用新案登録公報 1996-2000年			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
X Y A	EP, 877244, A1 (Bayer Coporation) 11.11月.1998 (11.11.98) 請求項1, 第6頁第56行~第7頁第6行、第1図 請求項1, 第6頁第56行~第7頁第6行、第1図 請求項1, 第6頁第56行~第7頁第6行、第1図 JP, 10-318970, A & US, 5759364, A & AU, 6378398, A & ZA, 9803200, A & NO, 981684, A	1-5, 7, 11, 12 6, 8 9, 10, 13	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 19.12.00		国際調査報告の発送日 16.01.01	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 郡山 順 電話番号 03-3581-1101 内線 3252	

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, 08-185999, A (神鋼バンテック株式会社) 16. 7月. 1996 (16. 0 7. 96) 【0001】 (放電プラズマにより固体表面に親水性処理を施す点) (ファミリーなし)	8

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)